

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année : 1971

N 43

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'état)

*Contribution à l'étude
des ACCIDENTS HEMORRAGIQUES dus à
la THERAPEUTIQUE ANTICOAGULANTE
A PROPOS DE TROIS CAS INATTENDUS*

par

Jacques LETELLIER

Né le : 22 Janvier 1940 , à : Blainville sur mer (14)

INTERNE DES HOPITAUX DE BASSE NORMANDIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 MAI 1971

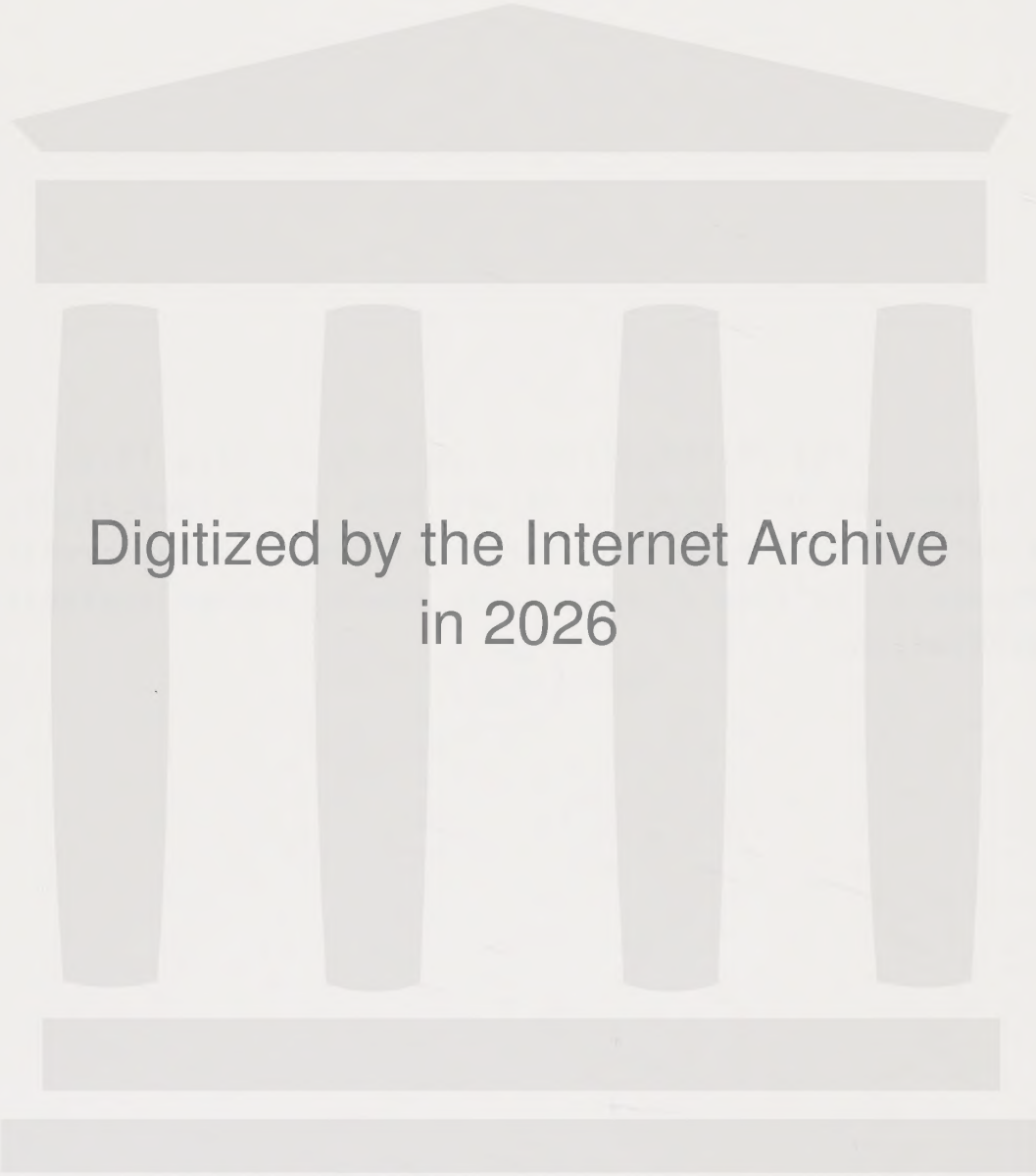
PRESIDENT : M. le Professeur P. GUIBE



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté
a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui
seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni
improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0031

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES
DUS A LA THERAPEUTIQUE ANTICOAGULANTE
A PROPOS DE TROIS CAS INATTENDUS

- - - - -

1. ☐ 1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐ 5. ☐ 6. ☐ 7. ☐ 8. ☐ 9. ☐ 10. ☐ 11. ☐ 12. ☐ 13. ☐ 14. ☐ 15. ☐ 16. ☐ 17. ☐ 18. ☐ 19. ☐ 20. ☐ 21. ☐ 22. ☐ 23. ☐ 24. ☐ 25. ☐ 26. ☐ 27. ☐ 28. ☐ 29. ☐ 30. ☐ 31. ☐ 32. ☐ 33. ☐ 34. ☐ 35. ☐ 36. ☐ 37. ☐ 38. ☐ 39. ☐ 40. ☐ 41. ☐ 42. ☐ 43. ☐ 44. ☐ 45. ☐ 46. ☐ 47. ☐ 48. ☐ 49. ☐ 50. ☐ 51. ☐ 52. ☐ 53. ☐ 54. ☐ 55. ☐ 56. ☐ 57. ☐ 58. ☐ 59. ☐ 60. ☐ 61. ☐ 62. ☐ 63. ☐ 64. ☐ 65. ☐ 66. ☐ 67. ☐ 68. ☐ 69. ☐ 70. ☐ 71. ☐ 72. ☐ 73. ☐ 74. ☐ 75. ☐ 76. ☐ 77. ☐ 78. ☐ 79. ☐ 80. ☐ 81. ☐ 82. ☐ 83. ☐ 84. ☐ 85. ☐ 86. ☐ 87. ☐ 88. ☐ 89. ☐ 90. ☐ 91. ☐ 92. ☐ 93. ☐ 94. ☐ 95. ☐ 96. ☐ 97. ☐ 98. ☐ 99. ☐ 100. ☐

PROFESSEURS

MM. PORIN	Clinique médicale A
BONNET	Clinique obstétricale
GUIBE	Clinique Chirurgicale A
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Séméiologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Mèdecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Mèdecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM. BRION	Psychiâtrie
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Mèdecine générale et Mèdecine expérimentale
GAUBERTI	Mèdecine préventive et santé publique, Hygiène
GUIHARD	Mèdecine générale
IZARD	Histologie et embryologie
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
VENEZIA	Pédiâtrie

1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐ 5. ☐ 6. ☐ 7. ☐ 8. ☐ 9. ☐ 10. ☐

A Monsieur le Professeur P. GUIBE
Professeur de Clinique Chirurgicale

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Qu'il veuille bien être assuré
de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur A. VALLA
Professeur Agrégé de Médecine Générale
et Thérapeutique.
Membre du Jury.

avec l'expression de ma profonde
gratitude pour l'aide et les
conseils dont il m'a fait large-
ment bénéficier dans la réalisa-
tion de cette thèse et pendant
toute la durée de mes études mé-
dicales.

Aux autres membres du Jury

Monsieur le Professeur LOYAU

Monsieur le Professeur PHELINE

que je remercie vivement d'avoir
bien voulu s'intéresser à ce
travail.

A Monsieur le Docteur C. GUIBE

qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse,

En témoignage de ma reconnaissance
pour son enseignement clinique, et
mon admiration pour les qualités
dont il fait preuve dans l'exercice
de son art.

A T O U S M E S M A I T R E S
D E
L A F A C U L T E D E M E D E C I N E D E
C A E N

-:-:-:-:-

A T O U S M E S M A I T R E S D ' I N T E R N A T
D E
L ' H O P I T A L M E M O R I A L
D E
S A I N T - L O

que je remercie ici de leur ensei-
gnement bienveillant.

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon attachement.

A la mémoire de mes Grands-Pères,

Albert THOMAS

Léon LETELLIER,

A mes Parents,

A ma Femme,

A mon Fils,

A mon Frère et à mes Soeurs,

A ma famille et à tous mes amis.

[illegible]

II - Les observations et leur discussion.

2) - Un hématome du creux axillaire et du grand pectoral.

III - Les principaux accidents hémorragiques dus aux traitements anticoagulants classés en fonction de leur localisation et de leur fréquence.

V - Moyens mis en oeuvre pour le contrôle d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K.

— • — • — • — • — • — • —

I - INTRODUCTION

Legend: Open Injured Sighted Unknown Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported Reported

INTRODUCTION =====

Si la thérapeutique anticoagulante représente sans conteste une des acquisitions les plus importantes de ces dernières années, il est encore difficile d'établir une balance valable entre ses avantages et ses inconvénients. Elle n'est certainement pas efficace pour tous les malades et s'avère sûrement dangereuse dans un grand nombre de cas.

L'éventualité d'accidents hémorragiques sera donc toujours évoquée avant la mise en oeuvre d'un traitement anticoagulant. Ces accidents résultent soit de mauvaises indications, soit d'un maniement inapproprié, soit de la méconnaissance de tares viscérales ou vasculaires constituant des contre-indications formelles.

Nous rapporterons dans ce travail trois observations qui nous ont paru intéressantes. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observation comparable aux deux premières; la troisième est plus banale.

Nous ferons ensuite un résumé des accidents hémorragiques dus aux traitements anticoagulants.

Enfin, nous verrons dans quelle mesure on peut rattacher un accident hémorragique à la thérapeutique et quels sont les moyens de contrôle des traitements par les antivitamines K.

-:-:-:-:-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

OBSERVATION N° I
=====

Monsieur MART... J., 65 ans

retraité, est adressé dans le service de Médecine du Docteur GUIBE, à l'Hôpital Mémorial de Saint-Lô, le 9 Juillet 1970 pour une douleur extrêmement intense du poignet gauche et de la main gauche, dont les doigts sont fléchis, rétractés en griffe.

- Antécédents :

anciens : gastrectomie pour perforation d'ulcère il y a 12 ans et "rhumatismes" mal précisés.

récents : coronarite aigüe un mois auparavant, diagnostiquée par le cardiologue en ville et traitée par :

- 3/4 de comprimé de Tromexane par jour,

- 1 comprimé de Périrate, matin et soir.

ce traitement est poursuivi encore à l'entrée à l'Hôpital.

L'HISTOIRE DE LA MALADIE EST ASSEZ SIMPLE,

Le début a été progressif : dix jours avant l'hospitalisation, le malade est vu par son Médecin-traitant pour douleur de la face antérieure du poignet gauche irradiant dans la main. Il reçoit une pommade et un antalgique non salycilé.

Quatre jours après, le malade souffre de plus en plus : il voit alors le rhumatologue qui pense à une douleur coronarienne possible.

Le malade sera ensuite hospitalisé.

- A l'entrée,

Le malade se plaint d'une douleur atroce, intolérable; il est agité, "énervé". Cette douleur très intense n'est que vaguement calmée par les opiacés.

- A l'examen on note :

. Un poignet augmenté de volume avec tension sus-carpienne, très douloureux spontanément et à la pression, au frottement et au mouvement.

. Une augmentation de la chaleur locale.

. Des signes d'irritation du nerf médian : fourmillements, hypoesthésie des second et troisième doigts.

. L'existence d'une turgescence veineuse surtout au niveau du poignet qui disparaît en position d'élévation.

. On retient également :

- l'absence d'ecchymose locale,

- l'absence de porte d'entrée locale ou générale à une infection (la température est à 37°),

- l'absence d'adénopathie épitrochléenne ou axillaire.

- L'interrogatoire fait préciser au malade :

- 1) - qu'il n'a été victime d'aucun traumatisme si minime soit-il. Le malade proteste quand on parle de traumatisme.
- 2) - qu'il n'a pas d'antécédent de goutte typique malgré quelques épisodes algiques.

L'examen neuro-somatique complet montre seulement une tachyarythmie par fibrillation auriculaire confirmée par l'E.C.G. avec lésion sous-endocardique antéro-latérale très discrète.

- Les résultats des examens de laboratoire sont les suivants :

Numération Formule Sanguine :

Globules rouges	:	4 500 000
Globules blancs	:	<u>16 000</u>
Hémoglobine	:	14 g
Polynucléaires neutrophiles	:	<u>71</u> %
Polynucléaires éosinophiles	:	4 %
Polynucléaires basophiles	:	0 %
Lymphocytes	:	21 %
Monocytes	:	4 %
V.S.	:	44 à la première heure
	:	73 à la seconde.

L'urée sanguine et la glycémie sont respectivement à 0,30 g °/°° et 0,90 g °/°°.

Pas de sucre ni albumine dans les urines.

Uricémie : 84 mg °/°°

Radio du poignet droit et gauche comparative : normale.

- surtout :

Taux de prothrombine : 14 %

Test de Tolérance à l'Héparine :

	Howel	0,3 U.	0,7 U.	1 U.
Témoin	2'	5'30		15'30
Malade	4'	8'		29'

Plusieurs diagnostics sont alors possibles :

=====

- 1) - une crise de goutte déclenchée par les antivitamines K (Tromexane 3/4 de comprimé par jour).

Certes, l'uricémie est à 84 mg., mais nous verrons qu'il était logique d'éliminer ce diagnostic tant à cause de l'évolution que du contexte :

- aucun antécédent typique,
- pas de tophi,
- radio du carpe normale,
- inefficacité du Colchinéos I.V.,
- évolution pendant 14 jours avec aggravation récente.

- 2) - un syndrome algodystrophique secondaire à la coronarite, c'est-à-dire un syndrome épaule main, mais : l'épaule est normale, elle n'est pas bloquée, elle n'est pas douloureuse.

- 3) - un phlegmon de la gaine des fléchisseurs; mais il n'y a pas :

de fièvre,
de porte d'entrée,
de lymphangite associée.

On retient 16 000 globules blancs,
Polynucléaires 71 %.

- 4) - surtout, c'est le diagnostic d'hématome du canal carpien comprimant le nerf médian qui est évoqué, car il existe chez ce malade une hypocoagulabilité nette.

Ce diagnostic étant venu à l'esprit, on fait bien préciser au malade :

- a) qu'il n'a eu aucune autre hémorragie si discrète soit-elle : épistaxis, gingivorragie, urines rouges.

Le malade proteste : il n'a pas saigné, et d'ailleurs il se demande pourquoi il aurait saigné.... "Si encore je m'étais cogné" dit-il.

- b) qu'il n'a pris aucun antalgique susceptible de potentialiser les anticoagulants. (Voir au chapitre "Moyen de contrôle de la thérapeutique anticoagulante").

On arrête alors le Tromexane le 10 Juillet.

Le malade est opéré le 13 Juillet, 5 jours après son entrée, par le Docteur MIGNOT.

Ce jour, le taux de prothrombine est remonté à 75 %.

- Compte-Rendu Opératoire :

"SYNDROME DU CANAL CARPIEN PARAISSANT EN RAPPORT AVEC UN HEMATOME PROFOND LUI-MEME DU A L'UTILISATION D'ANTICOAGULANTS".

Incision antérieure du ligament annulaire du carpe qui permet de donner accès à un VOLUMINEUX HEMATOME AU NIVEAU DES GAINES TENDINEUSES. Les gaines sont ouvertes et nettoyées, l'hématome est évacué. On ferme seulement la peau au nylon.

- Suites opératoires :

. Le malade est rapidement soulagé. Il ne réclame plus d'antalgiques.

. On fait un traitement de 10 jours par Ampicilline et Delta Cortisone.

Sur le plan local :

. La tuméfaction est disparue,

. La flexion, l'extension, l'adduction et l'abduction du poignet redeviennent normaux en une dizaine de jours.

. La force musculaire des doigts est à 3/5 à la sortie.

mais il persiste :

. des paresthésies : engourdissement, fourmillements au niveau du territoire sensitif du nerf médian (paume et doigts) et une anesthésie tactile douloureuse et thermique dans le même territoire.

Le malade est revu le 2 Février 1971, 7 mois après
l'accident :

. Il porte un gant pour se protéger des paresthésies et du froid. Ce gant n'est porté qu'à la main gauche.

. La force musculaire est absolument normale.

. La main gauche est plus froide que la droite et le malade s'en plaint.

. Il existe des paresthésies (engourdissement) au niveau du territoire sensitif du nerf médian, et une hypoesthésie tactile thermique et douloureuse. L'amélioration semble se poursuivre, mais on peut redouter des séquelles douloureuses.

-:-:-:-:-

DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION N° I
=====

Il s'agit d'un accident hémorragique qui est survenu :

1) - Spontanément

car, à l'interrogatoire, nous n'avons pas retrouvé la notion de traumatisme.

2) - D'une façon d'abord progressive

avec aggravation très importante dans les 48 heures qui ont précédé l'entrée à l'hôpital.

Ce mode de début est particulier car habituellement les hématomes spontanés semblent avoir un début brutal.

3) - D'une façon isolée

sans aucun signe d'alarme, ni hématurie, ni épistaxis.....

4) - Sans ecchymose, même locale.

5) - En présence d'une hypocoagulabilité franche-dangereuse pour tous les auteurs. (Nous reverrons d'ailleurs ce problème au chapitre des accidents hémorragiques par antivitamines K).

Un taux de prothrombine à 14 %.

Un temps de Howell du malade double de celui du témoin. J.P. Soulier et Raby (labo Choay) pensent que le taux de prothrombine de sécurité ne

doit pas atteindre un chiffre inférieur à 20 %
(6).

Pour d'autres auteurs, le chiffre de 17,5 % peut
être toléré (8).

Mais au-dessous de 20 % ou de 17,5 %, quelque
soit le résultat par ailleurs du test de coagula-
tion globale, il faudra diminuer la posologie des
A.V.K.

On pourrait nous reprocher d'avoir arrêté
brusquement le Tromexane, mais nous savons que le
risque de rebond de l'hypercoagulabilité lors de
l'arrêt brutal d'un A.V.K. est souvent incriminé
mais rarement vérifié. Il nous paraît bon de
stopper brusquement les A.V.K. à la moindre hémor-
ragie. Par contre, il est classique d'arrêter
progressivement les A.V.K. quand on a décidé de le
faire en dehors de toute hémorragie.

-:-:-:-:-

DISCUSSION ANATOMO PATHOLOGIQUE

=====

DE NOTRE OBSERVATION N° I

=====

Cet accident peut être rapproché des paralysies tronculaires observées dans les hématomes de la gaine du psoas au cours des traitements anticoagulants (dont nous apportons un cas), de l'hémophilie, et des syndrômes hémorragiques (13).

Deux hypothèses :

Il s'agit :

Soit d'une hémorragie intraneurale entre péri-nèvre et endonèvre ?

Soit d'une compression extrinsèque du nerf par l'hématome ?

- La première hypothèse s'est avérée confirmée dans une observation anatomo-clinique de purpura thrombopénique compliquée de paralysie crurale (Biglow et Graves 1952).

- On sait par contre que c'est généralement la seconde proposition qui est admise dans les observations de paralysie crurale : compression du nerf par l'hématome.

- Il n'a pas été fait mention de lésion macroscopique du nerf médian dans notre observation.

Les observations anatomo pathologiques manquent.

La discussion reste donc ouverte.

OBSERVATION N° 2

=====

Madame MAR..., 70 ans

- Antécédents :

. Soignée pour polyarthrite goutteuse (Colchicine + très exceptionnellement phénylbutazone suppositoires)

. En traitement depuis quelques mois par Pindione, un comprimé par jour, actuellement pour crises d'angor avec E.C.G. normal.

. Il y a quelques mois, diminution des battements artériels au membre supérieur gauche.

- Est admise à l'Hôpital de Caen, dans le service des Docteurs A. VALLA et J. L'HIRONDEL le 5 Janvier 1968.

L'HISTOIRE DE LA MALADIE EST LA SUIVANTE :

Le 4 Janvier : apparition brusque d'une douleur vive de la face postérieure du bras gauche irradiant vers l'aisselle avec sensation de craquement sans notion de traumatisme.

Dans la nuit du 4 au 5 Janvier :

Recrudescence de la douleur qui est violente.
Le Mèdecin appelé note l'existence d'une tuméfaction plus ou moins douloureuse à la pression, pas très ferme, non fluctuante de la région pectorale gauche avec abolition des poulx du membre supérieur gauche.

Il pense à une thrombose aigüe de l'artère axillaire et pratique l'injection IV. d'une ampoule de Milhéparine (ce qui correspond à 40 mg d'Héparine standard).

Quelques heures après, il est rappelé pour :
• persistance de la douleur,
• malaise avec pâleur et diarrhée.

- A l'entrée dans le service :

• le malade présente une pâleur intense.

Il existe un collapsus modéré :

• les poulx radiaux sont abolis, les poulx fémoraux sont bien perçus.

• la chaleur de la main droite et gauche est identique.

On note l'absence :

• de douleur dans l'avant-bras, la main gauche,
• et de cyanose du M.S.G.

On est frappé par l'existence d'une tuméfaction volumineuse, ferme, indolore à la palpation du creux axillaire s'étalant sur la paroi thoracique au niveau du grand pectoral gauche.

• il n'existe pas d'ecchymose.

Par ailleurs :

- le foie et la rate ne sont pas palpables,
- il n'y a pas d'adénopathie,
- pas d'hémorragie extériorisée

- Les examens pratiqués rapidement montrent :

Numération formule sanguine :

Globules rouges	:	2 400 000
Globules blancs	:	9 200
Hémoglobine	:	52 %
Polynucléaires neutrophiles	:	70
Polynucléaires éosinophiles	:	1
Polynucléaires basophiles	:	6
Lymphocytes	:	26
Monocytes	:	4
Valeur globulaire	:	1,08
Hématocrite	:	28 %

Temps de Quick : 10 %

Plaquettes : 200 000

L'E.C.G. est normal.

- Le diagnostic d'hématome du creux axillaire et du grand pectoral par traitement anticoagulant est alors certain.

D'ailleurs l'interrogatoire révèle :

1) - que la veille au soir la malade a eu une petite hématurie - Les urines resteront claires dans le service.

2) - qu'elle n'a été victime d'aucun traumatisme.

- Le traitement

a consisté en transfusions sanguines :

500 cc de sang les 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14 et 20 Janvier,
soit sept transfusions de 500 cc.

et en vitamines KI IM. les 7 et 8 Janvier.

Cet hématome était très volumineux.

Le 11 Janvier, la Numération formule sanguine ne
comptait encore que 3 200 000 globules rouges, et 9,8 g
d'Hémoglobine avec un hématocrite à 29 %.

D'autres examens de laboratoire ont été prati-
qués, qu'il n'est pas utiles de détailler ici (ionogramme,
fibrinémie, glycémie). Un test de tolérance à l'Héparine
a été fait le 6 Janvier après transfusion : coefficient de
coagulabilité 0,88 - temps de Quick 38 %.

-:-:-:-:-:-:-

DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION N° 2
=====

Cette observation nous a paru intéressante :

par son originalité,

Ce type précis d'accident n'a pas été retrouvé dans la littérature explorée. Nous ne voulons pas dire que son originalité en fait l'intérêt. Nous voulons seulement insister sur la notion capitale que devant tout malade traité par les anticoagulants, tout symptôme insolite doit faire évoquer d'emblée la possibilité d'un accident de la thérapeutique anticoagulante.

par son étio-pathogénie,

. La chute du taux de prothrombine à 10 % nous permet de rattacher cet accident à la thérapeutique par les anticoagulants, d'autant plus qu'il a existé une hématurie fugace.

. Le mécanisme de cette hémorragie nous paraît être une rupture artérielle.

Cette malade présente en effet tous les symptômes d'une thrombose ancienne de l'artère sous-clavière ou de l'artère axillaire : elle n'a pas de pouls au niveau de son membre supérieur gauche. Cette thrombose a entraîné une circulation collatérale importante au

travers d'artères fragilisées, ce qui rend très possible la rupture d'une artère du circuit anastomotique de l'épaule.

Cette malade a donc fait une rupture artérielle sans doute d'une branche de l'artère axillaire.

par son évolution,

Les troubles sont assez rapidement rentrés dans l'ordre sous l'influence des transfusions sanguines. Il n'a pas été nécessaire de débrider l'hématome pour libérer la circulation artérielle.

Ce qui nous a aussi frappé, c'est le volume considérable de cet hématome et l'anémie aiguë qui l'a accompagné.

-:-:-:-:-

OBSERVATION N° 3

=====

Monsieur HAU..., 48 ans

- Antécédents :

Trois infarctus du myocarde successifs,
Goutte connue.

- Est admis à l'Hôpital Mémorial de Saint-Lô le 7 Octobre 1961 dans le service du Docteur GUIBE pour :

"une douleur au pli inguinal gauche apparue depuis une dizaine de jours et devenue intolérable depuis 48 heures, associée à plusieurs épisodes de priapisme ces jours derniers; cette douleur irradie dans tout le membre inférieur gauche".

Le Médecin-traitant se demande s'il n'existe pas une thrombophlébite pelvienne mais n'ose pas augmenter les doses de Tromexane sans test de coagulation.

- Le malade prend en effet, un comprimé de Tromexane par jour. Le taux de Prothrombine avant son entrée n'est pas connu.

- L'examen à l'entrée montre :

- . une douleur du pli inguinal gauche irradiant vers la face antérieure de la cuisse et le genou.
- . l'absence de fièvre, pouls à 80/mn.
- . une nette diminution de la force musculaire du quadriceps = flexion de la cuisse très diminuée,
= extension de la jambe impossible.
- . l'absence d'amyotrophie.
- . une hypoesthésie tactile, thermique et douloureuse siégeant à la face antérieure de la cuisse gauche, débordant sur la face externe, et aussi à la face interne de la jambe jusqu'à la malléole interne; ce qui représente les territoires L2 - L3 - L4.
- . un psoïtis très douloureux avec rotation externe et abduction de la cuisse.
- . l'abolition du réflexe rotulien gauche.
- . l'absence de signe de Babinski.
- . On ne note aucun symptôme neurologique au niveau du membre inférieur opposé.
- . le malade se plaint de pollakiurie.
- . le toucher rectal est normal.
- . la palpation réveille une douleur à la pression de la fosse iliaque gauche et de l'hypogastre gauche.

L'interrogatoire révèle :

- 1) - que cette douleur est atroce, intolérable.
- 2) - que le malade n'a été victime d'aucun traumatisme.
- 3) - qu'il a présenté quelques jours auparavant une petite épistaxis.

Il s'agit donc d'une paralysie du nerf crural gauche - douloureuse - avec hypoesthésie nette dans son territoire et abolition du réflexe rotulien, associée à une discrète tension douloureuse de la fosse iliaque gauche.

On porte le diagnostic d'hématome de la gaine du muscle psoas iliaque, après quelques hésitations.

Le Tromexane est arrêté au second jour d'hospitalisation.

- Résultats biologiques :

- Taux de Prothrombine : 40 %.
- Test de tolérance à l'Héparine :
 - . hypocoagulabilité franche avec Temps de Howel double de celui du témoin.
- La glycémie et la glycosurie des 24 heures sont normales.
- Le nombre de plaquettes est normal.

EVOLUTION :

- Les douleurs, très pénibles pendant 5 jours, nécessitent l'administration de Dolosal.
- Le 19.10.1961, au 12ème jour d'hospitalisation :
 - . l'examen neurologique est inchangé,
 - . la douleur a presque disparu.
- Le 20.11.1961, au 42ème jour d'hospitalisation :
 - . il n'y a aucune récupération motrice, réaction de type I.
 - . le réflexe rotulien est toujours aboli.
 - . l'hypoesthésie persiste.
 - . l'électrodiagnostic de détection montre une réaction de dégénérescence du nerf crural.

On prescrit alors : massage, mobilisation, ionisation.

L'évolution sera alors favorable :

- Le 20.01.1962, trois mois après son entrée à l'hôpital, on note :

- . une récupération des mouvements d'extension de la jambe en trichant (position externe),
- . la possibilité de la marche avec deux cannes anglaises,
- . l'absence de douleur, quelques engourdissements,
- . un réflexe rotulien normal,
- . la persistance d'une hypoesthésie au niveau de la cuisse, très discrète au niveau de la jambe.

Le malade guérira complètement.

(Trois ans plus tard, décès d'un quatrième infarctus du myocarde sous traitement anti-coagulant repris ultérieurement en ville - le malade avait alors un taux de Prothrombine à 13 %).

-:-:-:-:-

DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION N° 3 =====

Les observations de paralysie crurale au cours des traitements anticoagulants ne sont pas fréquentes (Bibliographie : (I3) - (I4) - (I5) -.

Nous nous proposons :

- I) - de décrire brièvement les symptômes de cette affection,
- II) - puis de souligner les quelques points originaux de notre cas personnel.

I - Le tableau schématique d'une paralysie crurale par traitement anticoagulant est le suivant :

- un début aigu, brutal, rappelant les névralgies apoplectiques décrites par Crouzon et Lhermitte.

- sans effort, sans notion traumatique, apparaissent des algies inguinales et crurales intenses nécessitant la prise d'opiacés.

- l'importance des phénomènes douloureux (sur laquelle nous insisterons plus tard d'une façon générale) gêne au début de l'appréciation de la sémilogie motrice. Il semble toutefois que l'apparition des signes moteurs soit secondaire.

- le déficit moteur devient très vite toujours important.

- le psoïtis, l'abolition du réflexe rotulien, l'hypoesthésie dans le territoire du nerf crural sont des signes constants.

- on note assez souvent une ecchymose du scarpa parfois de toute la face interne de la cuisse.

- l'amyotrophie d'installation rapide est très fréquente.

- la douleur disparaît en moyenne en six à huit jours.

- mais l'évolution terminale est essentiellement variable :

- . soit par une hémorragie localisée ailleurs (hématémèse, mélaena, etc....),
- . soit paralysie totale crurale définitive gênant considérablement la marche,
- . soit séquelles plus ou moins importantes,
- . soit, heureusement le plus souvent semble-t-il guérison, mais cette guérison n'est bien souvent obtenue qu'au bout de plusieurs mois.

L'hypocoagulabilité est habituellement franche ou dangereuse.

II - Le tableau clinique et évolutif de notre observation offre quelques particularités.

- 1) le début a été progressif, or aucun auteur ne fait état de ce mode de début.
- 2) l'atteinte motrice a donc été manifestement secondaire.

Accessoirement :

- 3) nous n'avons pas observé d'amyotrophie, ce qui est un peu curieux.
- 4) nous n'avons pas observé d'ecchymose.
- 5) l'évolution a été favorable.

L'hypocoagulabilité était dans les limites de la sécurité théorique, mais ceci ne nous empêche pas de penser qu'il s'agit d'un accident des anticoagulants. Nous développerons nos arguments dans les pages suivantes. Nous ne pouvons bien sûr l'affirmer.

N.B. Les paralysies crurales avec ou sans hématome de la gaine du muscle psoas iliaque par traitement anticoagulant présentent rigoureusement le même tableau, la même évolution et le même pronostic que celles décrites dans l'hémophilie et "In Christmas disease".
(Bib : Medical Memoranda. Brit. Med. Journal 1968, 4, 97-98 C.D. FEARN).

-:-:-:-:-

Nous avons donc décrit trois accidents hémorragiques non extériorisés dus aux traitements par les antivitamines K.

Nous allons maintenant :

- . d'abord rappeler quels sont les principaux accidents hémorragiques dûs aux anticoagulants et leur fréquence;
- . ensuite, répondre à deux questions qui s'imposent :
 - 1) Quand peut-on rattacher un accident hémorragique à la thérapeutique ?
 - 2) Quels sont les moyens mis en oeuvre pour le contrôle d'un traitement par les antivitamines K ?

-:-:-:-:-

III - LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES
des
TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS.

LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES
=====

des TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS
=====

Ce sont les complications les plus fréquentes de cette thérapeutique. Elles constituent un risque permanent au cours de tout traitement anticoagulant, quelle que soit la dose prescrite et quel que soit l'état de la coagulation qu'il entraîne (voir chapitre suivant).

A - FREQUENCE :

En 1952, BEAUMONT et LENEGRÉ rapportent 8 % d'hémorragies sur 450 malades traités, mais, en 1956, BEAUMONT ne décrit plus que 6,8 % d'hémorragies sur 1500 malades, dont 5 cas mortels (par hémorragie cérébro-méningée), soit 0,67 %.

J. FAVRE-GILLY (Table ronde de Nancy sur les anticoagulants, 1966), sur 400 malades traités, compte 32 hémorragies, soit 8 % en 1956. Depuis 1956, dit-il, grâce à un meilleur maniement, ce chiffre est tombé à 2,5 %.

Toutes ces statistiques portent sur des traitements mixtes. Les traitements par Héparine seule, qui sont plus brefs et mieux contrôlés, donnent moins d'accidents (en moyenne 2,1 à 1,06 %).

Le risque hémorragique est plus élevé dans les traitements curatifs que dans les traitements préventifs qui sont moins poussés. Il est aussi majoré dans les traitements au long cours.

B - LES TYPES D'ACCIDENTS :

- Indispensable à connaître, ces accidents ne sont pas toujours faciles à diagnostiquer, mais imposent un traitement d'urgence.

- Une hémorragie extériorisée ou non peut avoir les localisations les plus diverses, c'est pourquoi devant tout symptôme insolite chez un malade traité par les anticoagulants, il faut toujours penser à un accident hémorragique non extériorisé.

- Néanmoins, une hémorragie peut être révélatrice d'une lésion sous-jacente : ainsi une hémoptysie ou des méno-métrorragies ne sont à priori jamais dues au seul traitement anticoagulant. On se méfiera aussi d'un ulcère ou d'un cancer digestif lors d'une hémorragie gastro-intestinale.

- Les accidents les plus fréquents, classés en fonction de leur localisation, sont les suivants :

- Les épistaxis, les gingivorragies, les ecchymoses au moindre traumatisme, les hématomes intramusculaires (ne jamais faire d'injections IM. chez des malades recevant des anticoagulants), les hématoméses, mélaena et rectorragies.

Le diagnostic peut être difficile : par exemple un hématome dans une cuisse atteinte de thrombophlébite peut faire croire à une reprise évolutive de la phlébite.

- . Les hématuries sont souvent le premier symptôme clinique de l'hypocoagulabilité dangereuse, ce qui leur vaut le nom d'hématuries d'alarme.

La phényl-indane-dione (Pindione) colore les urines en rouge, mais cette coloration d'une part est différente de celle de l'hématurie, d'autre part disparaît après acidification.

- Viennent ensuite des accidents plus rares que l'on peut classer pour des raisons de commodité selon un plan anatomique :

AU NIVEAU DE L'ABDOMEN

I - Les accidents retro-péritonéaux :

a) - Les hématomes périrénaux spontanés (I)

C'est une collection sanguine rétro-péritonéale et latéro-vertébrale. L'hémorragie peut être intracapsulaire ou sous-capsulaire ou encore extracapsulaire.

- Cet hématome peut s'étendre :

- . à la région para-rénale tout en demeurant rétro-péritonéal. Il peut fuser le long du psoas et de l'uretère, ou bien tracer un trajet entre les muscles et la paroi et donner ainsi des ecchymoses lombaires et inguinales.

- . à la cavité péritonéale donnant alors le tableau d'une rupture de grossesse extra-utérine ou de rate.

- L'hématome peut se circonscrire et l'évolution se fera alors selon le cas vers :

- . une résorption spontanée (peu fréquent),
- . une transformation kystique,
- . une périnéphrite scléro-hématique pouvant entraîner l'atrophie lente du rein : ce dernier mode évolutif est le plus fréquent.

Dans sa forme typique, il s'agit d'un accident brutal et dramatique chez un sujet en bonne santé : on observe la triade symptomatique de LENK qui comporte :

- . une douleur lombaire unilatérale, violente, brutale, voire syncopale irradiant dans le quadrant supérieur de l'abdomen.
- . des signes d'hémorragie interne.
- . une tuméfaction lombaire.

On peut voir apparaître une ecchymose dorso-lombaire 48 heures après le début. La palpation tente de préciser les limites de cette tuméfaction qui donne le contact lombaire. Cet accident s'accompagne d'un tableau paralytique. La radio de l'abdomen sans préparation peut montrer :

- . l'augmentation de densité et l'effacement du contour de l'ombre du rein, qui paraît très gros et dévié vers la ligne médiane;

- le bord externe du psoas homolatéral qui est estompé et parfois noyé dans la grissaille qui peut occuper tout l'hémi-abdomen;
- la surélévation de la coupole diaphragmatique du même côté au-dessus de laquelle on remarque un épanchement pleural réactionnel.

Le lavement baryté montre un angle colique refoulé.

L'UIV montre le retard ou l'absence de secretion.

L'UPR objective la déformation des cavités pyélo-calicielles du rein à type de compression.

Sur les profils, le rein est habituellement refoulé en avant.

Les formes cliniques sont nombreuses et trompeuses :

soit à cause du siège de l'hématome,
soit à cause d'un mode d'installation progressif et sournois,

et on a décrit (MOREAU) des formes rénales, cardiaques (infarctus), abdominales, obstétricales, etc.

Les causes :

Ces hématomes sont dus :

- I) à une lésion rénale
(néphrite chronique 21,7 %) - (Pyélonéphrite, tumeurs du rein. Maladie polykystique des reins et à ce propos la polykystose est une contre-indication aux anticoagulants en raison du risque d'hémorragie intrakystique grave) - (Tuberculose rénale et hydro-néphrose).
- 2) à une lésion rétro-péritonéale (tumeur).
- 3) à une tumeur des surrénales.
- 4) à un trouble de l'hémostase : altération des vaisseaux par périartérite noueuse, lupus érythémateux disséminé, maladie de Rendu Osler, anévrysme d'une artère rénale, infection, carence vitaminique (P et C).

Le traitement :

est fonction de l'étiologie. Mais l'évolution la plus fréquente est la périnéphrite scléro-hématique qui étrangle et atrophie le rein dans un tableau de néphrite chronique avec hypertension artérielle, c'est pourquoi l'attitude thérapeutique la plus sage semble être l'intervention exploratrice pour drainage. La néphrectomie dépendra de l'état du rein sous-jacent à l'hématome.

b) - Les hémorragies bilatérales des surrénales (2)
a.b.c.d.e.

De toutes les observations lues, on peut conclure de la façon suivante :

- L'accident survient en moyenne vers le 7ème, 8ème jour de traitement avec des extrêmes allant du 6ème au 16ème jour. L'Héparine intervient seule 13 fois sur 21; L'Héparine relayée plus ou moins rapidement par les anticoagulants oraux 8 fois sur 21.

- La prédominance étiologique de l'Héparine est incontestable. Ceci en dehors de tout surdosage (300 à 500 mg), ce qui a fait évoquer l'existence de facteurs organiques : anomalie vasculaire acquise ou congénitale ou autre lésion.

Les causes d'hémorragies bilatérales des surrénales sont :

- la destruction de la glande par tumeur ou infection,
- l'atteinte des capillaires surrénaux qui peut survenir au cours de convulsions, de traumatisme ou d'embolie,
- les états hémorragiques généralisés.

Les tableaux cliniques observés ne diffèrent en rien de celui de l'insuffisance surrénale aiguë classique :

- collapsus (dans tous les cas),
- douleur abdominale (10 cas sur 22),
- troubles digestifs (15 cas sur 22),
- signes neurologiques (8 cas sur 22)
(convulsions, crises toniques, troubles
psychiques),
- une poussées thermique à 40° ou 41°.

La biologie peut donner les mêmes renseignements.

Quant à l'évolution, elle est constamment mortelle si on ne met pas en oeuvre le traitement adéquat dans les plus brefs délais, c'est-à-dire celui de toute insuffisance surrénale aiguë.

Ensuite, s'installe une insuffisance surrénale chronique.

II - Les accidents péritonéaux et viscéraux abdominaux :

- a) - Les hématomes intramuraux du grêle (3) a.b.c.d.e.
(collection sanguine siégeant entre la muqueuse et la séreuse).

- Aucun cas d'hématome intramural n'est survenu avant un mois de traitement (peut-être à cause de la fréquence des contrôles biologiques au début).

- Il s'agit d'un tableau d'occlusion
soit aigüe,
soit progressive (en quelques jours).

Le plus souvent la douleur évolue par paroxysmes.

Une fois sur deux, on note l'existence d'un météorisme avec tympanisme.

Parfois (dans 12 cas sur 39 dans la thèse de Tenaillieu), le ventre est plat et il est décrit une masse siégeant assez fréquemment à gauche, douloureuse, tendue et mate.

La température est parfois très élevée, mais en général elle n'excède pas 37°5, 38°.

Il peut exister une tachycardie avec quelquefois chute tensionnelle due à l'importance de l'hémorragie.

Ce tableau occlusif s'accompagne souvent - mais non toujours - d'autres manifestations hémorragiques : 9 malades sur une série de 45 dans la thèse de Tenaillieu ne présentent aucun saignement extériorisé.

Seulement 10 % des malades ont un taux de Prothrombine supérieur à 20 %. Il semble donc que ces hématomes intramuraux ne surviennent que pour des hypoprothrombinémies élevées.

On note par ailleurs la présence d'une anémie et d'une hyperleucocytose.

La radio de l'abdomen sans préparation permet le diagnostic d'occlusion du grêle.

Le transit baryté n'est pas souvent réalisé, mais permet en principe de localiser l'obstacle :

- . sténose incomplète,
- . disparition des plis,
- . l'anse atteinte peut dessiner un arceau assez fixe.

Le siège de l'hématome intramural est par ordre de fréquence : le jéjunum, l'iléon, le 2ème et le 3ème duodénum.

Ces images ont pour caractère essentiel d'être assez rapidement réversibles.

Le diagnostic n'est pas facile.

L'évolution doit être considérée en fonction du traitement.

Le traitement est avant tout médical :

- . Arrêt de l'anticoagulant,
vitamine K I,
sang frais ou P.P.S.B.,
aspiration duodénale.
- . Surveillance radiologique : la disparition des images d'occlusion se fait dans un délai de deux semaines en moyenne.
- . L'indication du repas baryté peut poser des problèmes surtout lors d'une occlusion aigüe. Il n'est fait en moyenne que dans un délai de 4 à 8 jours dans les occlusions aigües, plus rapidement dans les occlusions progressives.

- . En moyenne, les anomalies disparaissent en une à six semaines.

Le traitement est assez souvent chirurgical
(I9 cas sur 45. Thèse de Tenailleau).

soit par méconnaissance du diagnostic,
soit à cause de la persistance du syndrome
occlusif malgré le traitement médical.

L'intervention n'est pas toujours inutile
comme le prouvent les observations :

- . seize résections intestinales ont été pratiquées.
- . dans un cas rapporté par PARRISH, il existait en plus d'un hématome intramural du duodénum, un volumineux hématome jéjunal cause d'un volvulus.
- . dans une observation décrite par SENTURIA, il existait, associée à des hématomes jéjunaux, une péritonite appendiculaire.
- . parfois une simple laparotomie exploratrice fut effectuée.

La laparotomie exploratrice fut pratiquée soit le lendemain de l'hospitalisation, soit quelques jours après la remontée du taux de Prothrombine.

La guérison fut la règle dans ces I9 cas.

b) - Les accidents pseudo-occlusifs de la thérapeutique anticoagulante (4)

- Ces occlusions sont dues à des suffusions hémorragiques au niveau des anses grêles, du colon et du péritoine.

- Il s'agit le plus souvent d'une occlusion subaigüe s'installant sur deux à huit jours.

- L'hypoprothrombinémie est le plus souvent franche.

- Le traitement est médical.

- L'évolution est favorable en principe.

Néanmoins, si l'évolution n'est pas favorable, la laparotomie exploratrice permet de découvrir des lésions associées : observation de P. CHALNOT (Nancy) où l'on note à l'intervention l'existence de nombreux hématomes du mésentère entraînant une ischémie grave du grêle. La résection de 1 mètre de grêle permet alors de sauver la malade, alors que cliniquement, du moins au début, tous les symptômes faisaient penser à un accident pseudo-occlusif.

c) - Les autres viscères

- On a décrit par ailleurs une rupture d'hématome sous-capsulaire de la rate (ARNULF, R. CHALORNAC et Coll.) (5) au cours d'héparinisation pour désobstruction artérielle. La rate n'était pas pathologique.

- Des cas de pancréatites aigües hémorragiques (6) chez un malade souffrant de pancréatite chronique et recevant des anticoagulants ont été décrits.

III - Les accidents pariétaux :

Les hématomes spontanés des grands droits
de l'abdomen (7) (8)

- Deux types ont été décrits :

- I) - une forme antérieure, superficielle, où l'hématome se situe juste sous le feuillet antérieur de la gaine du muscle droit. Dans cette forme sans signes péritonéaux, le diagnostic est facile.
- 2) - une forme postérieure, profonde, para-péritonéale où l'irritation due au contact du sang avec la séreuse péritonéale, entraîne la présence de signes péritonéaux rendant le diagnostic difficile.

- Sur le plan sémiologique, il existe trois symptômes principaux :

- I) - La douleur,

qui apparaît brutalement, en coup de poignard, déchirante, atroce, empêchant tout mouvement. Cette douleur, d'abord localisée peut ensuite s'étaler à toute une partie de l'abdomen, mais elle reste unilatérale, ne dépassant pas la ligne médiane.

- 2) - La tuméfaction,

est allongée, arrondie, dure ou rénitente, apparue le plus souvent après la douleur.

Elle a des limites floues surtout à sa partie supérieure et inférieure. Elle varie de la grosseur d'un oeuf de poule à celle de la tête d'un enfant. Elle est superficielle, sous la peau. Elle est extrêmement douloureuse; elle se mobilise avec la paroi, elle est donc pariétale.

3) - L'ecchymose,

est un signe tardif et inconstant.

La ponction exploratrice ramène du sang, mais pas toujours.

- L'évolution de l'hématome du grand droit de l'abdomen est en général simple. Encore faut-il que le diagnostic exact ait été posé, ce qui implique presque automatiquement l'abstention chirurgicale. L'arrêt du traitement anticoagulant, le repos, l'utilisation des antidotes des anticoagulants, entraînent la **résorbtion** en quelques jours en moyenne de l'hématome. Le traitement médical est donc souhaitable; mais le traitement chirurgical est de loin préférable si le diagnostic est incertain.

AU NIVEAU DU THORAX

a) - Les hémopéricardes (9) a.b. et (6)

Le traitement anticoagulant est très controversé dans les infarctus myocardiques s'accompagnant de frottement péricardique intense et prolongé.

WHRIGHT et Coll. trouvent une incidence de 4,1 % d'hémopéricarde parmi 589 cas d'infarctus traités par les anticoagulants, contre 2,4 % dans 442 cas non traités.

De toute façon, l'existence d'un frottement péricardique impose une surveillance parfaite biologique et clinique. L'arrêt ou la poursuite du traitement anticoagulant est affaire de conscience et d'école. Il paraîtrait tout-à-fait logique, devant la persistance d'un frottement péricardique, de recourir à un anticoagulant à élimination rapide - contrôlable par un antidote efficace, c'est-à-dire l'Héparine.

Dans tous les cas, le diagnostic d'hémopéricarde est évoqué devant un tableau de compression cardiaque ou de collapsus cardio-vasculaire isolé (avec pression veineuse élevée) et confirmé éventuellement par la ponction du péricarde qui permet d'évacuer l'épanchement lorsque la gravité de l'état clinique l'impose. A long terme, un tableau de constriction péricardique peut se constituer et nécessiter une péricardectomie.

b) - Les hémothorax (6)

On devrait éviter les ponctions pleurales sous anticoagulants. Néanmoins, il est des cas où l'évacuation d'un épanchement pleural abondant chez un insuffisant cardiaque traité par anticoagulants peut soulager fortement.

Survenant chez des malades traités pour infarctus pulmonaire, les hémothorax sont exceptionnels.

L'hémoptysie due à une embolie pulmonaire est une indication sans réserves du traitement anticoagulant.

On a décrit aussi des hémomédiastins.

LE TUBE DIGESTIF

- Les hémorragies digestives, on l'a vu, sont souvent révélatrices d'une lésion jusqu'alors méconnue. Il faut souligner la gravité des hémorragies par ulcère : dans la série de DEBRAY et Coll., les 22 cas d'hémorragies mortelles sur 229 hémorragies digestives (0,9 % des cas traités) étaient des hémorragies chez des ulcéreux.

- Les hémorragies d'origine hémorroïdaire au cours de traitements anticoagulants sont souvent tenaces. Leur abondance et leur persistance peuvent nécessiter une hémostase locale et dans ce cas, il est préférable d'arrêter momentanément les anticoagulants. Selon BENSAUME, même bien faites, les injections sclérosantes peuvent donner lieu à des hémorragies immédiates parfois très difficiles à contrôler.

LE SYSTEME NERVEUX

(6) et (10) a.b.c.d.e.f.

a) - Les accidents hémorragiques cérébro-méningés

Ils représentent la majorité des cas mortels : 3 cas sur 4 pour BEAUMONT et Coll. ,

4 sur 6 pour NICHOL et Coll., 7 sur 8 pour FORD CONNEL (1961) et ce sont même les seuls cas mortels dans la statistique de BJERKELUND.

- Ces hémorragies n'ont pas de tendance spontanée à s'arrêter, ce qui en fait la gravité.

- En cas d'hématome intracrânien, l'évacuation s'impose éventuellement guidée par l'artériographie. Le geste chirurgical est urgent; mais il faudra pour opérer un certain degré de moindre hypo-coagulabilité.

- Il faut noter le risque accru d'hémorragie intra-crânienne chez les patients soumis aux anticoagulants et victimes d'un traumatisme crânien.

b) - Les hémorragies et les hématomes intrarachidiens

Des hématomes épiduraux peuvent se voir. Ils donnent lieu à la constitution d'une paraplégie. Guidée par l'opacification lipiodolée, l'intervention s'impose avant que les lésions soient irréversibles. Une paraplégie (quelle qu'en soit la cause) qui devient flasque alors qu'elle était spasmodique auparavant, est une urgence : l'obstacle doit être levé dans les douze heures.

c) - Les complications neurologiques périphériques
(cf. Bibliographie de l'Observation N° 3)

Hémorragies dans la gaine des nerfs : sciatique, crural, etc.....

LES COMPLICATIONS O.R.L.

(II)

- L'hématome du plancher de la bouche ou pharyngo-laryngé peut être une complication redoutable et nécessiter une trachéotomie d'urgence.

- On a décrit des accidents labyrinthiques, des surdités brutales bilatérales sous anticoagulants.

LES COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES

(I2)

Ce sont essentiellement les hémorragies rétinienne qui peuvent être graves, surtout si elles se répètent. Tout patient, sous traitement anticoagulant et qui se plaint de ses yeux, doit être adressé au spécialiste.

Beaucoup d'autres complications hémorragiques peuvent se voir :

- . des hématomes cervico-thoraciques, des hématomes intra-thyroïdiens, etc....
- . des hémorragies ovariennes simulant une rupture de grossesse extra-utérine.

On peut noter que les hémarthroses ne sont pas fréquentes, ce qui est curieux quand on compare ces accidents à ceux de l'hémophilie.

~:~:~:~:~

IV - QUAND PEUT-ON RATTACHER UN ACCIDENT HEMORRAGIQUE

 $\hat{a} \quad 1 \quad a$

Thérapeutique anticoagulante ?

[illegible]

QUAND PEUT-ON RATTACHER UN ACCIDENT HEMORRAGIQUE

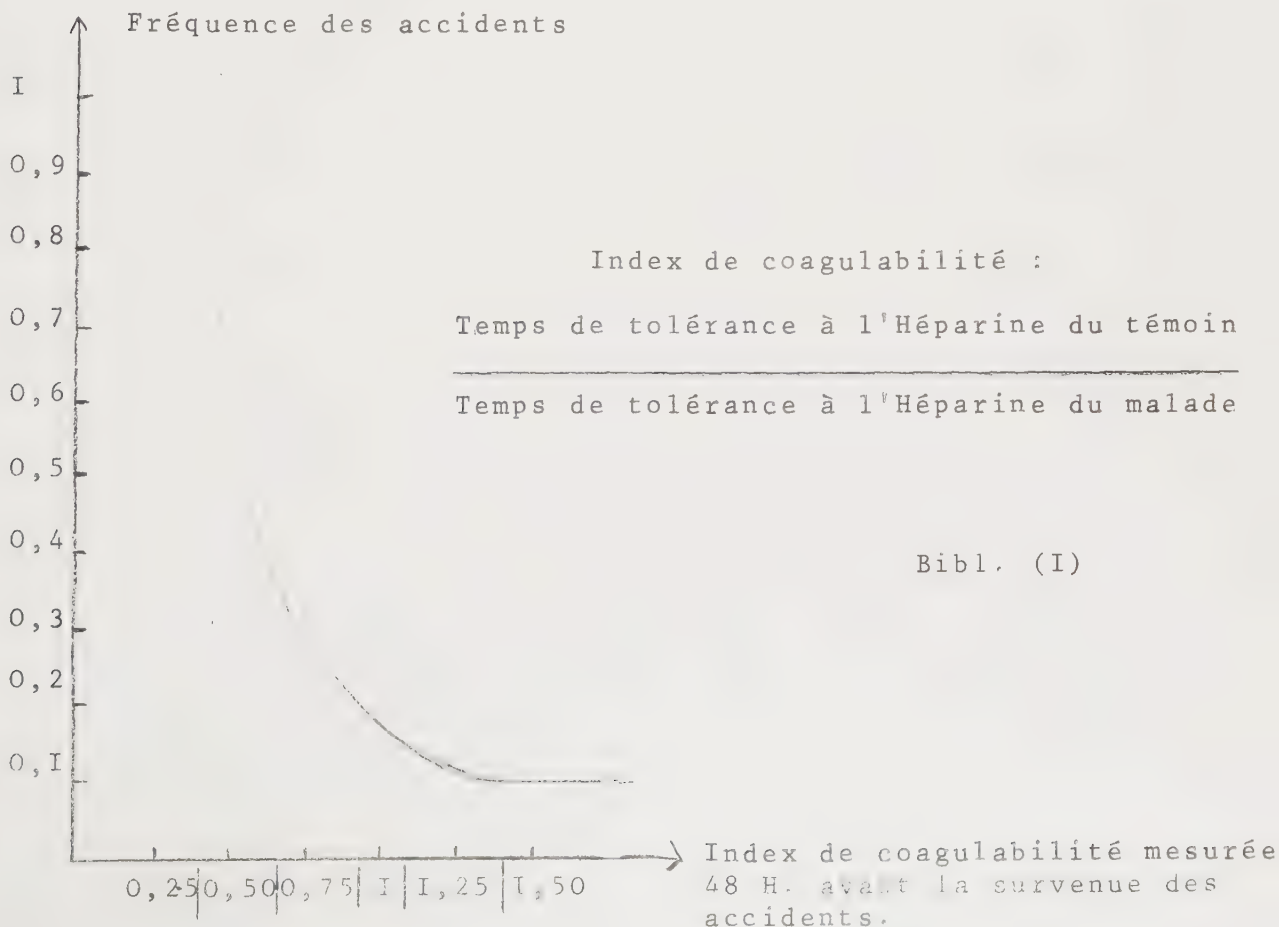
à la THERAPEUTIQUE ANTICOAGULANTE ?

D'après leur étude portant sur 1334 traitements anticoagulants, J. BEAUMONT et A. TARRIT constatent :

- que l'hypocoagulabilité joue un rôle majeur dans la survenue d'accidents hémorragiques;

- mais que des hémorragies surviennent alors que l'hypocoagulabilité ou l'hypoprothrombinémie sont nulles ou faibles;

- tandis que des hypocoagulabilités ou hypoprothrombinémies intenses, voire totales, ne s'accompagnent pas forcément d'hémorragies.





Pourcentage de Prothrombine mesuré 48 H. avant l'accident hémorragique.

Ces remarques paraissent évidentes sur les courbes tracées par ces auteurs. Sur 1334 traitements, ils comptent 99 accidents (6,36 %) dont 10,03 % au cours des traitements d'attaque et 4,46 % au cours des traitements d'entretien.

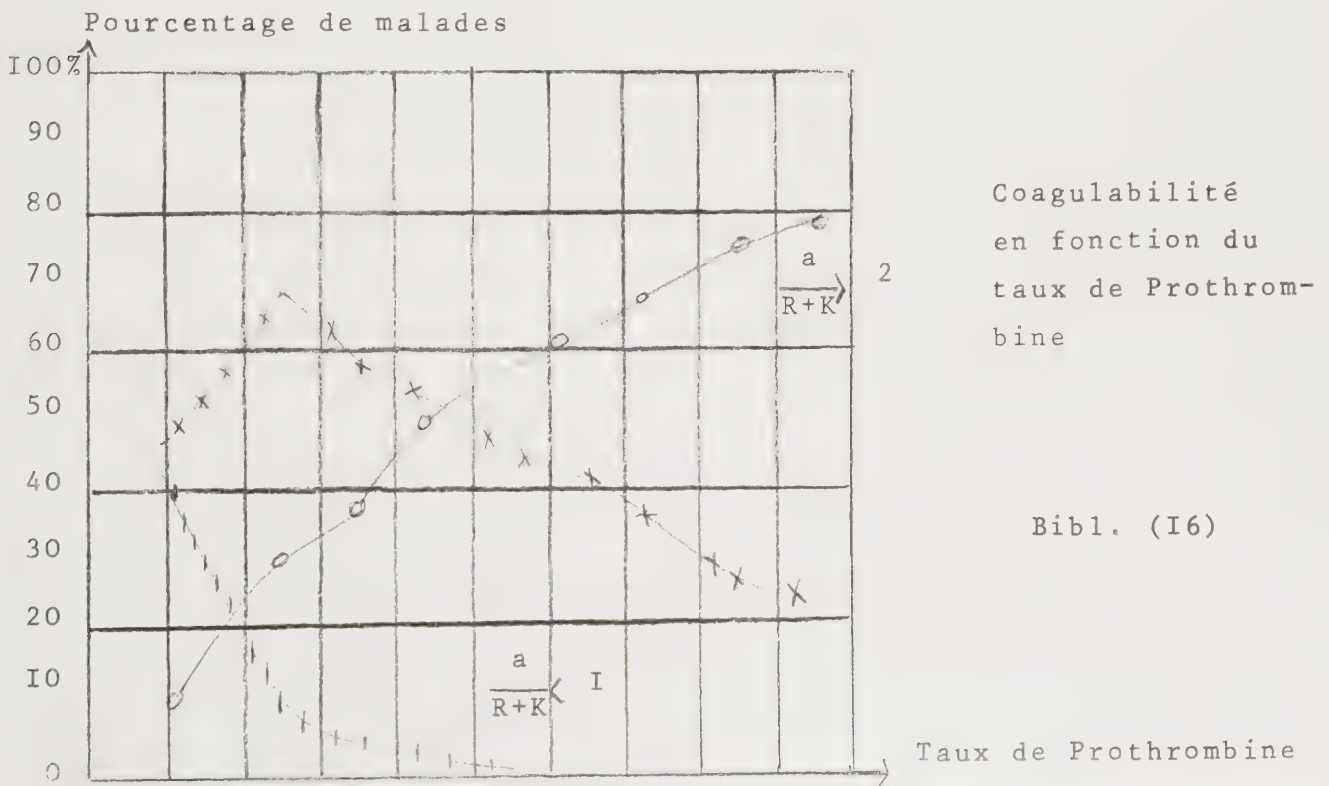
En fait, il semble bien que de nombreux auteurs s'accordent plutôt à penser que les accidents hémorragiques ne surviennent que très exceptionnellement dans les huit premiers jours du traitement, (contrôles biologi-

ques fréquents), à condition, bien entendu, de ne plus faire de dose de charge. En effet, 2 cas peuvent se présenter :

l'un d'urgence où l'on fera de l'Héparine;
l'autre non urgent où l'on aura tout le temps d'obtenir une hypocoagulabilité correcte sans faire courir le risque d'une dose de charge qui d'ailleurs paraît illogique a priori.

La seule lecture de ces deux courbes montre donc bien qu'il n'y a pas obligatoirement corrélation linéaire entre les résultats biologiques et la fréquence des accidents hémorragiques.

Par ailleurs, nous pouvons souligner que pour un temps de Quick situé entre 20 et 30 %, il existe d'après le thromboélastogramme une hypocoagulabilité dangereuse dans 9 % des cas, et insuffisante dans 38 % des cas. Ceci est indiqué par la courbe ci-dessous :



CONCLUSION :

- La valeur des tests de coagulation est discutable car il y a absence de corrélation absolue entre la fréquence des accidents hémorragiques et l'hypocoagulabilité théorique.

- La valeur des traitements par les antivitaminiques K est discutable, car ils peuvent se révéler soit dangereux, soit insuffisants, toute précaution étant prise par ailleurs (nous voulons dire les normes de sécurité étant respectées).

Dans environ 38 % des cas, un antivitaminique K permettra d'obtenir un taux de Prothrombine à 20 % mais ne permettra pas d'obtenir une hypocoagulabilité suffisante. Ainsi, 38 % des traitements antivitaminiques K ne servent à rien et n'échappent pas pour autant au risque hémorragique.

- Soulignons que nombreux sont les facteurs qui interviennent dans la genèse des accidents hémorragiques : les traumatismes, les facteurs artériels, les facteurs veineux, les tares associées, (âge, hypertension, diabète, tare hépatique) etc... sur lesquels nous ne pouvons nous étendre. Nos moyens d'investigation pour évaluer tous ces risques sont approximatifs.

- Notre sujet n'est pas de parler ici des indications des anticoagulants. Lorsqu'on lit les courbes ci-dessus, on est tenté de penser que la thérapeutique par les antivitaminiques K n'est indiquée au long cours que si l'on parvient, dans un délai qui pourrait par exemple varier de 3 à 6 mois, à obtenir et à maintenir une hypocoagulabilité correcte à l'aide de deux tests, l'un analytique et l'autre global.

Si après avoir fait un essai loyal (avec plusieurs AVK et en s'aidant temporairement de l'Héparine) une hypocoagulabilité correcte n'est pas obtenue, nous pensons qu'il faut abandonner le traitement anticoagulant ou recourir à l'Héparine.

-:-:-:-:-















MOYENS MIS EN OEUVRE POUR LE CONTROLE

D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT PAR A.V.K.

I - Quels tests utiliser ?

. La plupart des auteurs sont d'accord :

- a) - un test analytique : le taux de Prothrombine (temps de Quick) ou le thrombotest d'Owren.
- b) - associé à un test global de la coagulation :
 - soit au test de tolérance à l'Héparine (T.T.H.)
 - soit au thromboélastogramme de préférence sur sang total. Néanmoins le T.E.G. sur sang total est indiscutablement le meilleur test puisque c'est un examen global de la coagulation.
 - soit encore le T.C. au lit du malade (accessoirement).

. Certains auteurs se contentent du taux de Prothrombine seul. (C.M. 21 Octobre 1967 P. NOGRETTE).

mais celui-ci ne paraît pas suffisant car les traitements qui donnent un temps de Quick entre 20 et 30 %, habituellement considérés comme efficaces, entraînent en fait une hypo-coagulabilité dangereuse dans 9 % des cas - et insuffisante dans 28 % des cas.

2 - Quand le traitement est-il efficace ?

Quand pour un taux de Prothrombine de 20 % ou un thrombotest d'Owren de 8 %, le rapport $-\frac{am}{r+k}$ du T.E.G. du sang total se situe aux alentours de 2 (entre 1,8 et 2,2), ou le temps de Howel (T.T.H.) est égal au double ou au triple du temps du témoin.

3 - Quand faut-il contrôler ?

. En début de traitement, tous les trois ou quatre jours,

. Une fois le malade stabilisé, on procède à un contrôle toutes les trois semaines ou tous les mois.

(C.M. 21 Octobre 1967 R.P. année 1969)

4 - Quand le malade n'est pas stable, que faire ?

a) - vérifier qu'il n'associe pas de lui-même des médicaments inhibant ou potentialisant l'action des anticoagulants, c'est-à-dire augmentation de l'action par :

- | | |
|----------------------------------|------------------|
| - Salicylate | - Thyroxine |
| - Aspirine | - P.A.S. |
| - Phénylbutazone Oxyphé butazone | - Bénévide |
| - Glifanane (C.M. 1967) | - Testosterone |
| - Quinidine | - Noramylomyrine |
| - Amplivix | - Pyramidon. |
| - Clofibrate | |

- les I.M.A.O (potentialisent l'action de la Pindione)
- Antibiotiques intestinaux : détruisent la flore intestinale qui sert à la synthèse de la vitamine K.

diminution de l'action par :

- diurétiques (augmentent l'élimination des A.V.K., diminuent le volume).
- barbituriques.

b) - Vérifier qu'il suit bien son traitement.

c) - Conseiller un régime alimentaire régulier = les taux de Prothrombine sont beaucoup plus stables en milieu de semaine que les lundi et que le lendemain de jours fériés.

d) - Il est illogique d'alterner les doses d'un jour à l'autre (par exemple les 3/4 d'un comprimé un jour, la moitié le lendemain), car on observe alors des fluctuations du taux de Prothrombine et de la coagulabilité qui peuvent être dangereuses. On a vérifié (C.M. 1967) qu'un malade ainsi traité avait un taux de Prothrombine qui passait de 20 à 60 % d'un jour à l'autre.

e) - Il est plus logique, mais plus délicat de changer d'A.V.K. jusqu'à trouver celui qui donne le meilleur résultat. S'il existe une résistance

aux A.V.K. il faudra avoir recours à l'Héparine de façon transitoire.

- f) - Vérifier qu'il n'existe pas d'état morbide associé :
- en particulier pas de diarrhée : dans ce cas faire un contrôle immédiat car risque d'hypocoagulabilité, l'apport en Vitamine K risque de diminuer rapidement à cause de la diminution de la flore.

5 - Que faire quand l'un des tests n'est pas en accord avec l'autre ?

(nous voulons dire quand le test analytique n'est pas en accord avec le test de la coagulation globale).

Quatre éventualités peuvent se présenter :

1ère éventualité :

Le taux de Prothrombine ou le thrombotest restent élevés alors qu'existe une hypocoagulabilité globale correcte :

Il faut alors ne se fier qu'au test de coagulation globale et maintenir l'hypocoagulabilité sans s'inquiéter du taux éventuellement élevé du test analytique.

2ème éventualité :

L'hypocoagulabilité efficace ne peut être obtenue ou maintenue car la chute du taux de Prothrombine ou du thrombotest au-delà de leur taux d'alerte impose de réduire les doses de l'anti-

coagulant :

Il convient alors de refaire temporairement de l'Héparine.

Les tests globaux de la coagulation ne permettent pas de transgresser la règle du 20 % pour le taux de Prothrombine.

3ème éventualité :

Le malade s'avère réfractaire au traitement :

Il faut, nous l'avons vu, changer de produit et parfois là encore, avoir recours à l'Héparine.

4ème éventualité :

Une hypocoagulabilité est révélée par le test de coagulation globale : il convient quelque soit le taux de Prothrombine de diminuer les doses d'anticoagulants.

-:-:-:-:-

VI - CONCLUSION

[illegible]

CONCLUSION

=====

Nous venons de rapporter trois accidents de la thérapeutique anticoagulante : un hématome du canal carpien, un hématome du creux axillaire et du grand pectoral, un hématome du muscle psoas iliaque.

Le premier et le deuxième accident n'ont pas été retrouvés dans la littérature explorée.

- Du point de vue clinique, on peut retenir trois éléments :

- 1) ces hématomes sont extrêmement douloureux; les malades réclament très souvent des antalgiques puissants.
- 2) ces hématomes sont profonds; même au niveau du poignet, même au niveau de l'épaule on ne remarque pas d'ecchymose, c'est pourquoi leur diagnostic n'est pas toujours aisé.
- 3) devant tout symptôme insolite chez un malade traité par les anticoagulants, on doit penser à une hémorragie non extériorisée.

- Du point de vue biologique :

dans les deux premières observations rapportées, le traitement anticoagulant était trop efficace.

L'hypocoagulabilité obtenue étant franche et même dangereuse avec un taux de Prothrombine inférieur à 20 %.

La troisième observation montrait une hypocoagulabilité dans les limites de la sécurité théorique : taux de Prothrombine à 14 %, test de tolérance à l'Héparine avec un temps de Howell du malade double de celui du témoin.

- Pour conclure, rappelons que la médication anticoagulante nécessite :

- 1) un choix judicieux des indications, d'où les réserves que suscite son emploi dans les affections vasculaires neurologiques.
- 2) une connaissance parfaite des contre-indications d'ordre général (âge avancé, grossesse, hypertension artérielle), local (tare viscérale) ou thérapeutique (associations médicamenteuses dangereuses).
- 3) une surveillance biologique stricte en se rappelant qu'un traitement anticoagulant au long cours "à petites doses" est inefficace mais n'en est pas moins dangereux.
- 4) une parfaite coopération du médecin et de son malade qui doit être parfaitement tenu au courant des servitudes liées à la thérapeutique anticoagulante.

-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

- (1) - Hématome spontané péri-rénal
(A propos d'un cas survenu chez un malade traité régulièrement par les antivitamines K).
Thèse de Adine LAZAR - 1965 - N° 271
Président : Pr Claude LAROCHE.
- (2) -
- a - L'insuffisance surrénale aiguë au cours des traitements anticoagulants
(A propos d'une observation du Centre de Réanimation Respiratoire de l'Hôpital Cl. Bernard).
Thèse de Melle P. DESCHAMPS
Président : M.P. MOLLARET - PARIS - 1966 - N° 424.
- b - Syndrôme de "Waterhouse-Friderichsen" dû au Dicoumarol
HILLEMAND B.
Sem. Hôp. PARIS - FRAGGE et Coll. - 4 Octobre 1960 -
N° 46 - 2454-2455.
- c - Une observation d'hématome bilatéral des surrénales survenu au cours d'un traitement anticoagulant
LABRAM C., AIME D., et ROUSSELOT R. 42.
Sem. Hôp. PARIS - 8 Février 1966.
N° 7 437-439.
- d - Insuffisance ^{sur} rénale aiguë, puis chronique, installée brutalement au cours d'un traitement par l'Héparine.
Société Médicale des Hôp. PARIS - 18 Mars 1960 -
N° II et I2, 422-424. MM. J. DECOURT et J.L. MICHARD.
- e - Hémorragie bilatérale des capsules surrénales au cours d'un traitement anticoagulant.
DOMART A., WOLFROMM R., et HAZARD J.
Société Médicale de Hôp. PARIS - Séance du 25 Novembre 1960.
N° 30 - 31 - I222-I225.

- (3) -
a - A propos d'un hématome intra-mural du jéjunum au cours d'un traitement anticoagulant.
Thèse de A. TENAILLEAU - PARIS 1965 - N° 953
Président : Pr Ch. DEBRAY.
- b - Hématome intra-mural non traumatique de la première anse jéjunale avec hémorragie intra-péritonéale simultanée au cours d'un traitement anticoagulant prolongé.
H. LIARAS et Coll.
Société de Chirurgie de Lyon 64 - séance du 29 Février 1968.
N° 4 - 700-703.
- c - Accidents occlusifs des traitements anticoagulants prolongés
E. ROSEAU - PARIS - Hôpital Cochin.
J. de Chir. Juillet-Août 1965 - 90
N° I-2 - 75-85.
- d - Les hématomes de la paroi duodénale au cours du traitement anticoagulant
P. CHICHE et Coll.
Presse Médicale - 12 Novembre 1966 - 74 -
N° 48 - 2475-2478.
- e - Hématome intra-mural du jéjunum
R. BRETTE et Coll.
Arch. Franç. Mal. App. dig. Juin 1966 - 55
N° 6 - 556-557.
- (4) - Les accidents abdominaux aigus pseudo-occlusifs de la thérapeutique anticoagulante.
Thèse de A.M. REBUT - PARIS 1962 - N° 436
Président : Pr LEGER

- (5) - Hémorragie gravissime par rupture d'hématome sous-capsulaire de rate saine au cours d'héparinisation pour désoblitération artérielle.
ARNULF G., CHACORNAC R., et MOREL J.P.
Société de Chirurgie de Lyon - Séance du 16 Mai 1968 - 64 -
N° 6 - 961-964.
- (6) - Le traitement anticoagulant en médecine courante.
GODEAU P. et ROCHEMAURE J.
J.B. BAILLIERE, Editeur 1968 - (Les cahiers Baillière).
78-80.
- (7) - Les hématomes de la gaine des grands droits de l'abdomen au cours du traitement anticoagulant.
Thèse de Ed. HYLA - LYON - 1967 - N° 61.
- (8) - Contribution à l'étude étiologique de l'hématome du grand droit de l'abdomen.
(A propos de deux cas survenus au cours de traitements anticoagulants).
Thèse de Cl. SEBIRE - Juin 1958 - PARIS - N° 514.
Président : Pr LEMAIRE.
- (9) -
a - Hémopéricarde associé à la thérapeutique anticoagulante
IZZO P.A. - STEVENS R.C.
Arch. Méd. Int. 1953 - 92.
N° 3 - 350-356.
- b - Cardiac Tamponade associated with the administration of Dicoumarol.
Ch. L. LEEDHAM et ORBISON J.A. - Circulation 1950 - I. -
N° 4 - 1065-1072.

(10) -

- a - Les hémorragies intracrâniennes au cours des traitements anticoagulants.
Etude de 31 cas opérés
MASARS G., ROGE R., et MERIENNE L.
Revue de Neurologie - Mai 1966 - 114 -
N° 5 - 386-389.
- b - Rupture d'anévrisme cérébral au cours d'un traitement anticoagulant.
(A propos d'un cas qui a survécu).
L.A. FINNEY et Don GHOLSTON.
J.A.M.A. Juin 1967 - 200 -
N° 12 1127-1128.
- c - Hémorragie sous-durale intrarachidienne, hémorragie et ramollissement médullaires au cours d'un traitement anticoagulant chez une mitrale.
TRICOT R. et Coll. P. NOGRETTE.
Soc. Méd. Hôp. PARIS - 1964 - 115 -
N° 7 627-637.
- d - Spinal Epidural Hematoma during Anticoagulant therapy.
(A propos de 2 cas).
OTTO M. SPURNY et Coll.
Archives of Internal Medicine - Vol. 114 - Juillet 1964 -
N° 1 - 103-107.
- e - Spontaneous spinal hemorrhage during anticoagulant therapy
I. JACOBSON et Coll.
British medical journal - February 1966 -
N° 5486 - 522-523.

- f - Les accidents cérébraux hémorragiques du traitement anticoagulant.
R. LEVILLAIN et J. LEREBoullet et Coll.
Société Méd. Hôp. PARIS - 1962 - II3 -
N° 17 - 1440-1442.
- (11) - Les accidents oto-rhino-laryngologiques au cours des traitements anticoagulants, en particulier les surdités brusques.
M.M. P. MOUNIER - KUHN et Coll.
Journal de Méd. de LYON - 20 Novembre 1970 - 1985-1990
- (12) - L'oeil au cours des traitements généraux.
Concours Médical - 13 Février 1971 -
- (13) - Paralysies crurales et traitement anticoagulant.
R.A. VIGOUROUX et Coll.
Revue de Neurologie - Février 1968 - II8 -
N° 2 - 144-149.
- (14) - Femoral neuropathy secondary to retroperitoneal hemorrhage
CIANCI P.E. et Coll.
J.A.M.A. Novembre 1969 - Vol. 210.
N° 6 - 1100-1101.
- (15) - Iliacus haematoma syndrome as a complication of anticoagulant therapy.
FEARN C.D.
Brit. Med. J. 1968 4
N° 5623 97-98.
- (16) - Les traitements anticoagulants au long cours.
A. SERRADIMIGNI, E. ARNOUX-RAYBAUD et Coll. XIX.
Revue du Praticien - 1969 -
N° 31 Bis - 136-143.

(I7) - Les traitements anticoagulants.

Préface du Pr Agrégé J.P. SOULIE.

Table ronde des Vèmes journées de thérapeutique de la Faculté de Médecine de NANCY - 26 Mars 1966.

Expans. Scient. Editeurs - PARIS 1967.

(I8) - Table ronde sur les avantages et les inconvénients du traitement anticoagulant.

M. CL. LAROCHE - Président.

Cahiers du Collège de Médecine 1968 - 9 -

N° 10 - 867-882.

-:-:-:-:-

VU, le Président de Thèse .

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie

Ce CAEN :

